

REC'D 08 APR 1999

WIPO PCT

PCT/JP 99/00772

09/622815

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

22.02.99

JP99/442

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年 2月23日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第040148号

出願人

Applicant(s):

財団法人相模中央化学研究所
朝海 伶



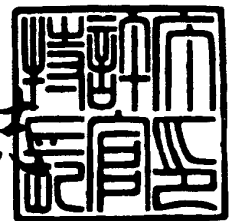
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 3月26日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山崎 健



出証番号 出証特平11-3017423

【書類名】 特許願

【整理番号】 S018147

【提出日】 平成10年 2月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 アポトーシスの抑制剤

【請求項の数】 16

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大宮市土手町1丁目279-1 北大宮住宅1号棟403号

【氏名】 朝海 怜

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市上鶴間3734-6

【氏名】 袖岡 幹子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市東大沼4-23-1

【氏名】 藤田 美歌子

【特許出願人】

【代表出願人】

【識別番号】 000173762

【住所又は居所】 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

【氏名又は名称】 財団法人相模中央化学研究所

【代表者】 近藤 聖

【電話番号】 0427(42)4791

【特許出願人】

【住所又は居所】 埼玉県大宮市土手町1丁目279-1 北大宮住宅1号棟403号

【氏名又は名称】 朝海 怜

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011501

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

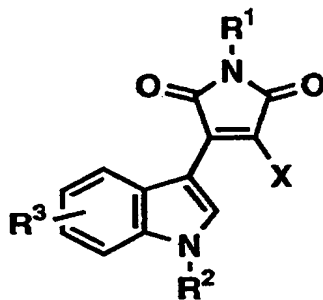
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アポトーシスの抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 [I]

【化 1】



(式中、Xはハロゲン原子、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、 R^2 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシ基を表し、 R^3 はインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置（インドール環の位置番号で2,4,5,6あるいは7位）ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシ

シカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表す)で表される2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはそれらの医薬として許容されうる塩を有効成分とするアポトーシス抑制剤。

【請求項2】 上記一般式[I]で表される2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症(SMA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症や緑内障、小脳変性などの神経変性疾患に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項3】 上記一般式[I]で表される2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする新生児核黄疸に対する、神経細胞死を抑制することによる予防または治療薬。

【請求項4】 上記一般式[I]で表される2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする筋ジストロフィーに対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項5】 上記一般式[I]で表される2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死(DND)に対する神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項6】 上記一般式[I]で表される2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、心筋梗塞等による虚血性心疾患、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎、肥大大心および不全心にみられる心筋障害/細胞死、不整脈源性右室心筋症に対する、心筋細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項7】 上記一般式[I]で表される2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体

またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするアルコール性肝炎もしくはウイルス性肝炎に対する、肝細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 8】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患に対する、腎細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 9】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする後天性免疫不全症候群（AIDS）に対する、T 細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 10】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする中毒性表皮壊死融解（toxic epidermal necrolysis, TEN）、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応（GVH）に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 11】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする放射線照射に伴う障害もしくは抗癌剤による副作用に対する、細胞死を抑制することによる障害や副作用の予防もしくは治療薬。

【請求項 12】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする敗血症に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 13】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする再生不良性貧血などの骨髓異形成症に対する、骨髓由来の造血系細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 14】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするインスリン依存性糖尿

病に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 15】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするプリオン病に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 16】 上記一般式 [I] で表される 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、各種生体物質もしくは外来物質刺激、あるいは温度、放射線等の刺激によっておこる細胞死を抑制しうるアポトーシス抑制剤、およびその神経変性疾患、循環器系疾患、肝炎、腎疾患、炎症性皮膚疾患、放射線障害、ウィルス性疾患、プリオン病等の治療もしくは症状の進行の予防の為の医薬としての用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年のアポトーシスに関する研究の進展により、様々な病気の進行、増悪に、生体にとって必須な細胞の細胞死、特にアポトーシスが行っていることが続々と明らかとなってきた (Science, 267巻, 1456頁, 1995年)。

アポトーシスによる細胞死がその進行増悪の原因となっている疾患としては、例えば、アルツハイマー病 (Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 168頁, 1996年)、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy, SMA) (Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 173頁, 1996年)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 176頁, 1996年)、パーキンソン病 (J. Neurochem., 69巻, 1612頁, 1997年)、ハンチントン病 (J. Neurosci., 15巻, 3775頁, 1995年)、網膜色素変性症や緑内障 (Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 196頁, 1996年)、小脳変性、新生児核黄疸などの神経変性疾患 (Progress in Drug Research, 48巻, 55頁, 1997年)、筋ジストロフィー (J.

Clinical Investigation, 99巻, 2745頁, 1997年)、脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死(DND)(Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 180, 182頁, 1996年)、心筋梗塞等による虚血性心疾患(心筋虚血と再灌流障害)、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎(拡張型心筋症や慢性心筋炎等)、肥大心および不全心にみられる心筋障害/細胞死、不整脈源性右室心筋症(Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 198頁, 1996年、血管と内皮, 7巻, 357, 364, 370頁, 1997年)、アルコール性肝炎やウイルス性肝炎(Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 190頁, 1996年)、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患(Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 192頁, 1996年)、後天性免疫不全症候群(AIDS)(Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 156頁, 1996年、血液・免疫・腫瘍, 2巻, 432頁, 1997年)、中毒性表皮壊死融解(TEN)、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応(GVH)(Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 194頁, 1996年)、さらには放射線障害(Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 160頁, 1996年)や抗癌剤による副作用(Bio Science 用語ライブラリー: アポトーシス/実験医学別冊, 162頁, 1996年)、敗血症(Critical Care Medicine, 25巻, 1298頁, 1997年)、再生不良性貧血などの骨髓異形成症(Leukemia, 7巻, 144頁, 1993年)、インスリン依存性糖尿病(Diabetes, 44巻, 733頁, 1995年)、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病(J. Neural Transmission. Supplementum, 50巻, 191頁, 1997年)等があげられる。従ってアポトーシスを抑制する化合物はこれらの疾病の有効な治療または症状の進行、悪化を停止もしくは抑制する医薬となりうると考えられる。

【0003】

アポトーシスは、細胞の種類により様々な生理的な物質、例えばインターロイキンなどのサイトカインやグルココルチコイドなどのホルモン、グルタミン酸やNMDAなどの神経興奮性アミノ酸やFasリガンドに代表されるような膜蛋白質などで引き起こされることが知られており、また逆に細胞によっては特定の成長因子

などの欠損によっても引き起こされる。さらに種々の細胞に共通のアポトーシス誘発剤としては、過酸化水素などの活性酸素種発生剤、SNPなどのNO発生剤、熱、放射線などがあげられ、他にもアポトーシスの誘導活性をもつ化合物が数多く報告されている。最近の研究によると、その上流では多彩な情報伝達系がからむアポトーシスシグナルの伝達系も下流では一連のシステインプロテアーゼであるカスパーゼ活性化機構に収斂することが明らかになってきた（実験医学，14巻，2119頁，1996年）。

【0004】

アポトーシス抑制剤として現在までに知られているものとしては、細胞の種類に応じて各種成長因子や栄養因子、ホルモン等の生理的な抑制剤、N-アセチルシステインなどの抗酸化剤、カスパーゼ類の修飾ペプチド型の阻害剤などが知られている。この中で、一部のペプチド性の成長因子や神経栄養因子などが化学療法後の造血細胞回復や神経変性疾患や外傷による神経細胞死を防ぐ治療に用いられている例はあるものの（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90巻，7951頁，1993年，Nature，367巻，368頁，1994年，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89巻，11249頁，1992年）、抗酸化剤やカスパーゼ類の阻害剤は細胞レベルの実験に用いられるにとどまっており、より生体内での安定性がより高く、経口投与可能な非ペプチド型低分子アポトーシス阻害剤の開発が望まれていた。また、実際の疾病で個々の細胞にアポトーシスを引き起こす生理的誘導因子や抑制因子などがすべて明らかになっている例は少なく、それらが未解明の疾病にも有効と考えられるシグナル伝達系のより下流に作用する全く新しいタイプのアポトーシス抑制剤が求められていた。

【0005】

一方、2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体は、プロテインキナーゼC阻害活性をもつビスインドールマレイミド誘導体やインドロカルバゾール誘導体の合成中間体として様々な誘導体の合成が報告されていたが（例えばW095/30682，W097/34890，W097/09339，特開平2-174778）、これらの誘導体のアポトーシス抑制作用を示すことについては一切報告がない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、アポトーシスによる細胞死がその進行増悪に関っている種々の疾患の症状の進行の予防および治療薬として期待される、アポトーシスを抑制する有用な薬剤を提供することにある。

【0007】

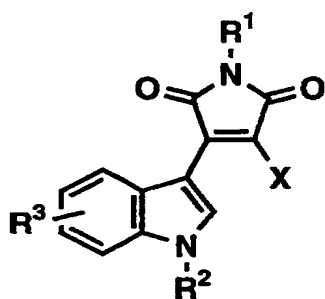
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意検討した結果、下記の2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体がアポトーシス抑制作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

すなわち本発明は、下記一般式 [I]

【0008】

【化2】



【0009】

(式中、Xはハロゲン原子、R¹は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、R²は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよい

もよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシル基を表し、 R^3 はインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置（インドール環の位置番号で2,4,5,6あるいは7位）ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表す）で表される2-インドリル-3-ハロ-マレイミド誘導体またはそれらの医薬として許容されうる塩を有効成分とするアポトーシス抑制剤、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy, SMA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症や緑内障、小脳変性などの神経変性疾患に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、新生児核黄疸に対する、神経細胞死を抑制することによる予防または治療薬、筋ジストロフィーに対する細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死（DND）に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、心筋梗塞等による虚血性心疾患、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎、肥大大心および不全心にみられる心筋障害／細胞死、不整脈源性右室心筋症に対する、心筋細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、アルコール性肝炎もしくはウイルス性肝炎に対する、肝細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患に対する、腎細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、後天性免疫不全症候群（AIDS）に対する、過剰なT細胞の死を抑制することによる症状の進

行の予防または治療薬、中毒性表皮壊死融解 (TEN)、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応 (GVH) に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、放射線照射に伴う障害もしくは抗癌剤による副作用に対する、細胞死を抑制することによる障害や副作用の予防もしくは治療薬、敗血症に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、再生不良性貧血などの骨髓異形成症に対する、骨髓由来細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、インスリン依存性糖尿病に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、プリオン病に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬を提供する。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明に係る2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体は、公知の方法（例えばTetrahedron Lett., 26巻, 4015頁, 1985年、Tetrahedron, 44巻, 2887頁, 1988年、Tetrahedron, 53巻, 585頁, 1997年、Synthesis, 1511頁, 1995年、W095/30682, W097/34890, W097/09339, 特開平2-174778）もしくは類似の方法により合成することができる。

【0011】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数1～30のアルキル基、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、14-メチルペンタデシル基、6-メチルペンタデシル基、オクタデシル基、イコシル基、テトラコシル基などがあげられる。

【0012】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル

基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数2～30のアルケニル基、具体的にはアリル基、ビニル基、クロチル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、2-シクロヘキセニル基、2-シクロペンテニル基、8-ヘプタデセン-1-イル基、8,11-ヘプタデカジエン-1-イル基、8,11,14-ヘプタデカトリエン-1-イル基、4,7,10,13-ノナデカテトラエン-1-イル基、9-オクタデセン-1-イル基、9,12-オクタデカジエン-1-イル基、9,12,15-オクタデカトリエン-1-イル基、6,9,12-オクタデカトリエン-1-イル基、5,8,11,14-イコサテトラエン-1-イル基、5,8,11,14,17-イコサペンタエン-1-イル基、4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イル基、などがあげられる。

【0013】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数2～30のアルキニル基、具体的にはエチニル基、プロパルギル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、1-オクチン-1-イル基、8-ヘプタデシン-1-イル基などがあげられる。

【0014】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアリール基」におけるアリール基とは、ヘテロアリール基をも包含し、例えばフェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ビフェニル基、4-ピリジル基、2-ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニジル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キニリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基などがあげられる。

【0015】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアシル基」におけるアシル基とは、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく、例えば炭素数2～30のアシル基、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ピバロイル基、オレオイル基、シクロヘキシルカルボニル

基、アクロイル基、クロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、ニコチノイル基などがあげられる。

【0016】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基」におけるアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、ピリジルオキシカルボニル基などの基があげられる。

【0017】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基」におけるアルキルもしくはアリールチオカルボニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、例えばメチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、プロピルチオカルボニル基、イソプロピルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、t-ブチルチオカルボニル基、シクロペンチルオキシチオカルボニル基、シクロヘキシルオキシチオカルボニル基、ベンジルチオカルボニル基、フェニルチオカルボニル基、ピリジルチオカルボニル基などの基があげられる。

【0018】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノカルボニル基」は、無置換カルバモイル基、あるいは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族基、水酸基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアミノ基などで置換されたカルバモイル基を示し、例えばカルバモイル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、t-ブチルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボ

ニル基、ベンジルアミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ピリジルアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基などの基があげられる。

【0019】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルスルホニル基」におけるアリアルもしくはアルキルスルホニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、シクロヘキサンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基などの基があげられる。

【0020】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシル基もしくはアリアルオキシ基」における、アルコキシル基もしくはアリアルオキシ基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく、例えば炭素数2～30のアルコキシル基もしくはアリアルオキシ基、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、*t*-ブトキシ基、アリルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基などがあげられる。

【0021】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルチオ基」における、アルキルもしくはアリアルチオ基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく、例えば炭素数2～30のアルキルもしくはアリアルチオ基、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、*t*-ブチルチオ基、アリルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、ベンジルチオ基、フェニルチオ基などがあげられる。

【0022】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノ基」は、無置換アミノ基、あるいはアルキル基、芳香族基などで置換されたアミノ基を示し、例えばエチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェニルアミノ基、ピリジルアミノ基などの基

があげられる。

【0023】

本明細書中、「ハロゲン原子」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子があげられる。

【0024】

上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、アルキルチオもしくはアリールチオカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシシル基もしくはアリールオキシ基、アルキルもしくはアリールチオ基、アミノ基等が有していてもよい置換基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、アルキルチオもしくはアリールチオカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシシル基もしくはアリールオキシ基、アルキルもしくはアリールチオ基をあげることができ、これらの具体例は前記と同様である。その他の置換基としては、アミノ基、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基（アシル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、置換スルホニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基等を置換基として有していてもよい）、シアノ基、ヒドロキシシル基、カルボキシシル基などの基の他、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等のアラルキル基があげられる。

【0025】

医薬として許容されうる塩としては、酸部位を有する化合物については無機塩基または有機塩基との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、リジン塩、アルギニン塩、キノリン塩、ピリジン塩等の脂肪族または複素環芳香族アミン塩、テトラメチルアンモニウム塩等の四級アンモニウム塩など、あるいは塩基部位を有する化合物については、無機酸または有機酸との塩、例えば塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸、乳酸塩、サリチル酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸、アスコルビン酸塩等が挙げら

れる。

【0026】

本発明に係る化合物を医薬として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤もしくは液剤等の経口剤、注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤などの非経口投与剤等が挙げられる。

【0027】

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤または粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。そのような添加物としては、例えば乳糖もしくはブドウ糖等の糖類、澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウムもしくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドンもしくはポリアルキレングリコールなどの合成高分子、例えばステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコールもしくはベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

【0028】

液状製剤は、水、アルコール類または例えば大豆油、ピーナッツ油もしくはゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤もしくは注射剤等の形態として製造される。

【0029】

特に、注射剤として投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液等、またはこれらの混合溶液が挙げられる。これらの注射剤は予め溶解したもの、他、粉末のまま或いは適当な添加物を加えたものを用時溶解する形態もとりうる。

【0030】

直腸投与剤を製造するには、活性成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジおよびモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加温して溶融し型に流し込んで冷却するか、活性成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解した後ゼラチン膜で被覆すればよい。

【0031】

皮膚外用剤を製造するには、活性成分をワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて、必要ならば加温して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合した後、ポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。

【0032】

吸入剤を製造するには、活性成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解または分散して耐圧容器に充填しエアロゾール剤とする。

【0033】

本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき疾病、さらに患者の年齢、体重、病態によって異なるが、通常1日約1~1000mg、好ましくは5~500mgであり、1回ないし数回にわけて投与することが望ましい。

【0034】

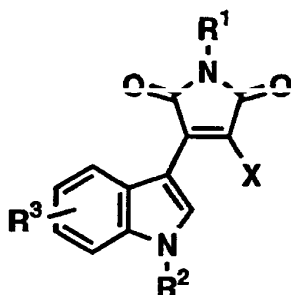
以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではないことはいうまでもない。

【0035】

【実施例】

【0036】

【化3】



- 化合物1 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = R³ = H
 化合物2 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = COO^tBu, R³ = H
 化合物3 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = 5-CH₃
 化合物4 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = 7-CH₃
 化合物5 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = 5-Cl
 化合物6 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = COO^tBu, R³ = 5-CH₃
 化合物7 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = COO^tBu, R³ = 7-CH₃
 化合物8 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = COO^tBu, R³ = 5-Cl
 化合物9 : X = Br, R¹ = R² = CH₃, R³ = H
 化合物10 : X = Br, R¹ = CH₃, R² = (CH₂)₆CH₃, R³ = H

【0037】

【表1】

表1. プタ卵巣顆粒膜細胞のSNP刺激による
アポトーシスの抑制効果

化合物	最小有効濃度 (μ M)	化合物	最小有効濃度 (μ M)
化合物1*	15	化合物6	3
化合物2	10	化合物7	7
化合物3	3	化合物8	7
化合物4	10	化合物9*	15
化合物5	15	化合物10**	3

* SNP処理後18時間で判定, ** 同35時間で判定.

【0038】

試験例1

【0039】

卵巣顆粒膜細胞 (Porcine Ovarian Granulosa Cells, POGC) は公知の方法 (Endocrinology, 136巻, 3470頁, 1995年) に従い、ブタ卵巣より分離培養した。すなわちブタ卵巣をPBSバッファーで洗浄し、シリンジを用いて卵胞からPOGCを吸引採取する。この懸濁液を遠心分離して細胞分画を沈殿として回収し、さらにこの細胞分画をPBSに再懸濁し再び遠心分離する操作を3回くりかえし細胞を洗浄する。沈殿として得られたPOGCを培地 (10%仔牛血清を含むDMEM) で再懸濁し、さらにピペッティング操作で細胞塊を崩す。この細胞懸濁液をメッシュを通して混入した組織片等を取り除き、24穴細胞培養用ディッシュにまく。定法に従い (37℃, 5% CO₂) 2日間CO₂インキュベーターで培養したのち、浮遊細胞を除く為に培地を交換し、細胞がサブコンフルエント (0.7-2 × 10⁵ 細胞/well) になるまでさらに2-3日培養する。付着細胞を血清を含まない培地で洗浄後、血清を含まないDMEM培地 (5 μg/mL トランスフェリン, 40 ng/mL ハイドロコルチゾン, 4 mg/mL ウシ血清アルブミン (BSA), 100 nM アンドロステジオンを含む) で培養した。このPOGCに、NO発生試薬として知られるSNP (ニトロプルシドナトリウム, Na₂[Fe(CN)₅NO], 0.5 mM) を加えると6時間後の観察ではすべての細胞がアポトーシスに特徴的な形態変化を示して死滅する事が光学顕微鏡並びに電子顕微鏡により観察され、またMTT試験によってもその細胞死を確認した。そこで本培養系の培地中に、様々な濃度の試験化合物を加え、48時間後に細胞を観察した。その結果、アポトーシスを完全に抑制した各化合物の最小有効濃度を表1に示す。

【0040】

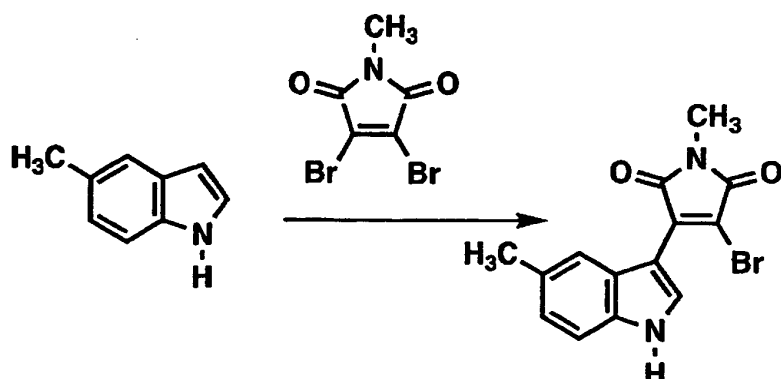
なお、以上の試験例で使用した化合物1、2は前記した公知の方法に従って合成した。また化合物3～9の合成に関しては以下の参考例に示す。

【0041】

参考例1

【0042】

【化4】



【0043】

5-メチルインドール (150 mg, 1.15 mmol) をTHF (3 mL) に溶かした溶液に40℃にて0.96 M臭化エチルマグネシウム (1.20 mL, 1.15 mmol) を加え、40℃にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、公知の方法 (Chem. Ber., 764頁, 1964年) に従って合成した2,3-ジブromo-N-メチルマレインイミド (155 mg, 0.575 mmol) をTHF (5 mL) に溶かした溶液を加え、室温にて一晩攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液 (0.5 mL) を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりTHFを留去し、濃縮液からジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10~1:3) によって精製し、化合物3 (185 mg, quant) を褐色固体として得た。

mp 158-159℃

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.51 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.96 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.66 (brs, 1H).

IR (KBr) 3360, 1690, 1590, 1420, 1370, 1150, 1090, 800, 730, 600 cm^{-1}

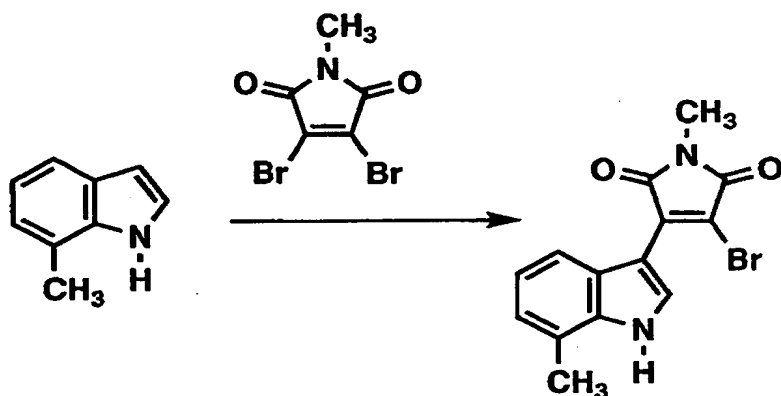
MS m/z 318 (M^+)

【0044】

参考例2

【0045】

【化5】



【0046】

7-メチルインドール (153 mg, 1.17 mmol) をTHF (3 mL) に溶かした溶液に、40 °C にて0.96 M臭化エチルマグネシウム (1.22 mL, 1.17 mmol) を加え、40 °C にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2,3-ジブromo-N-メチルマレイニンイミド (158 mg, 0.588 mmol) をTHF (5 mL) に溶かした溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液 (0.5 mL) を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりTHFを留去し、濃縮液からジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10~1:3) によって精製し、化合物4 (171 mg, 91%) を赤色固体として得た。

mp 153-156 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.54 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.69 (brs, 1H).

IR (KBr) 3320, 1690, 1430, 1380, 1150 cm^{-1}

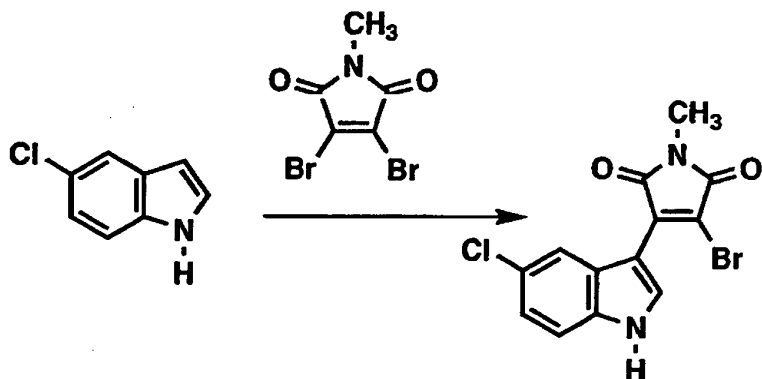
MS m/z 318 (M^+)

【0047】

参考例3

【0048】

【化6】



【0049】

5-クロロインドール (153 mg, 1.01 mmol) をTHF (3 mL) に溶かした溶液に、40 °C にて0.96 M臭化エチルマグネシウム (1.05 mL, 1.01 mmol) を加え、40 °C にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2,3-ジブromo-N-メチルマレインイミド (136 mg, 0.505 mmol) をTHF (5 mL) に溶かした溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液 (0.5 mL) を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりTHFを留去し、濃縮液からジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン=1:10~1:3) によって精製し、化合物5 (146 mg, 85%) を淡褐色固体として得た。

mp 227-229 °C (decomp.)

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.18 (s, 3H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.38 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 8.78 (brs, 1H).

IR (KBr) 3350, 1690, 1600, 1410, 1370, 610 cm^{-1}

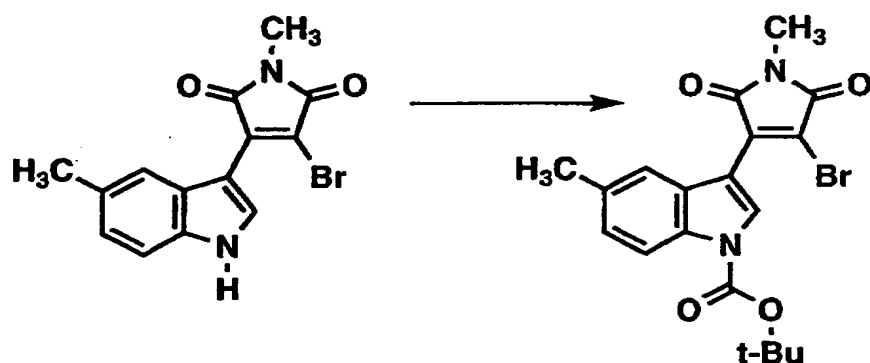
MS m/z 338 (M^+)

【0050】

参考例4

【0051】

【化 7】



【0052】

化合物 3 (118 mg, 0.370 mmol) を THF (5mL) に溶かした溶液に、4℃にてジ-tert-ブチルジカーボネート (97 mg, 0.44 mmol) とジメチルアミノピリジン (2.3 mg, 0.019 mmol) を加え、4℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=1:10) によって精製して、化合物 6 (75 mg, 48%) を黄色固体として得た。

mp 76-79℃

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.69 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

IR (KBr) 1700, 1430, 1360, 1240, 1140, 1060 cm^{-1}

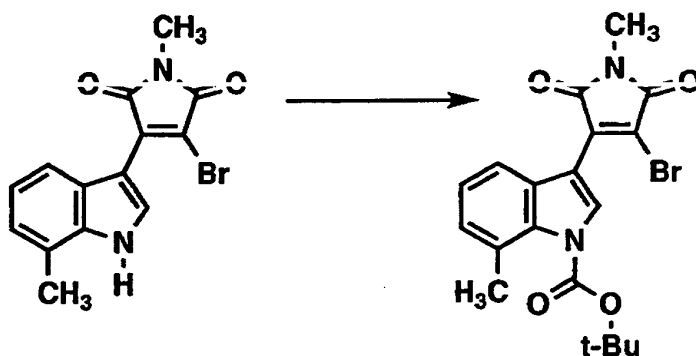
MS m/z 418 (M^+)

【0053】

参考例5

【0054】

【化 8】



【0055】

化合物 4 (100 mg, 0.313 mmol) を THF (4 mL) に溶かした溶液に、4 °C にてジ-tert-ブチルジカーボネート (82 mg, 0.38 mmol) とジメチルアミノピリジン (1.9 mg, 0.016 mmol) を加え、4 °C にて 1 時間攪拌、さらに室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1:10 ~ 1:1) によって精製して、化合物 7 (139 mg, quant) を黄色固体として得た。

mp 54-57 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.67 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 7.1-7.3 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.05 (s, 1H).

IR (KBr) 2960, 1710, 1610, 1430, 1380, 1210, 1140, 1040, 850, 740 cm⁻¹

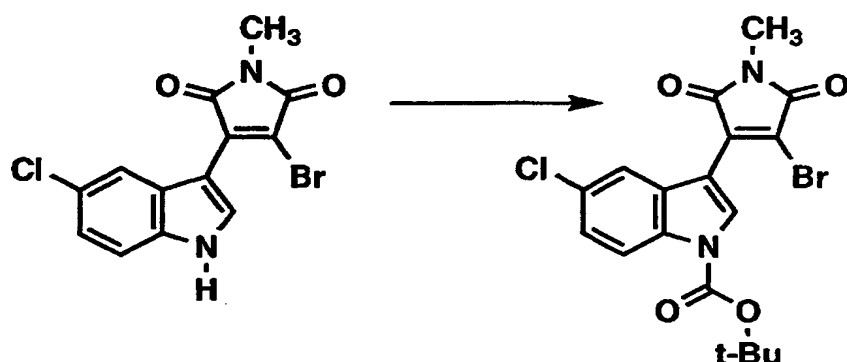
MS m/z 418 (M⁺)

【0056】

参考例 6

【0057】

【化9】



【0058】

化合物5 (88 mg, 0.259 mmol) をTHF (3.5 mL) に溶かした溶液に、4 °C にてジ-tert-ブチルジカーボネート(68 mg, 0.31 mmol) とジメチルアミノピリジン (1.6 mg, 0.013 mmol) を加え、4 °C にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=1:10) によって精製して、化合物8 (89 mg, 78%) を黄色固体として得た。

mp 155-157 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.72 (s, 9H), 3.20 (s, 3H), 7.36 (dd, $J=1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

IR (KBr) 1700, 1510, 1440, 1360, 1260, 1230, 1200, 1140, 1060, 1000, 820, 750, 700 cm^{-1}

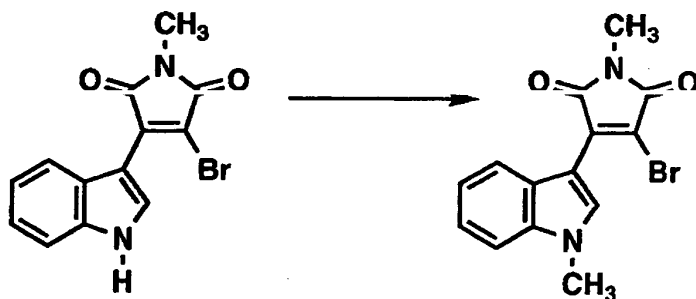
MS m/z 438 (M^+)

【0059】

参考例7

【0060】

【化10】



【0061】

公知の方法により合成した化合物 1 (100 mg, 0.327 mmol) をアセトン (10 mL) に溶かした溶液に、炭酸カリウム (49.8 mg, 0.360 mmol)、次いでジメチル硫酸 (0.04 mL, 0.43 mmol) を加え、加熱還流下、一晚攪拌した。反応液に水 (5 mL) を加え、減圧濃縮によりアセトンを留去した。濃縮液からジクロロメタンで抽出した後、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1:10 ~ 1:3) によって精製し、化合物 9 (89 mg, 85%) を淡褐色固体として得た。

mp 155-158 °C

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.17 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

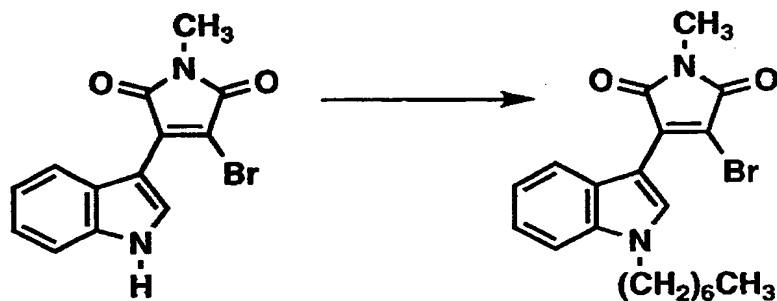
 IR (KBr) 1770, 1700, 1580, 1510, 1430, 1370, 1230, 1150, 1120, 980, 800, 730 cm^{-1}
MS m/z 318 (M^+)

【0062】

参考例 8

【0063】

【化11】



【0064】

DMF (0.5 mL) に懸濁した水素化ナトリウム (油性, 60-72%, 34 mg) に、公知の方法により合成した化合物 1 (130 mg, 0.425 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この混合物に臭化 n-ヘプチル (0.60 mL, 4.3 mmol) を加え、40 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して DMF を留去した後、水 (50 mL) を加え、ジクロロメタン (200 mL x 2) 酢酸エチル (100 mL x 1) により抽出した。有機層を合わせ、水洗 (50 mL x 2) 後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1:10 ~ 1:1) によって精製し、化合物 10 (39 mg, 23%) を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.8-2.0 (m, 13H), 3.16 (s, 3H), 4.20 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.2-7.5 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.08 (m, 1H).

IR (KBr) 2950, 2880, 1770, 1710, 1620, 1510, 1440, 1390, 1210, 1180, 1130, 1020, 980, 840, 810, 740 cm^{-1}

MS m/z 402 (M^+)

【0065】

以上の結果から、本発明に係る化合物が細胞死を抑制することが判明した。

【0066】

【発明の効果】

本発明に係る 2-ハロ-3-インドリルマレイミド誘導体は、広汎なアポトーシス誘発刺激によるアポトーシスを抑制するため、アポトーシスとその発症および増悪に関与しているすべての疾患の予防もしくは治療に有用と考えられる。従って

、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、小脳変性、新生児核黄疽などの神経変性疾患、筋ジストロフィー、脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死、心筋梗塞等による虚血性心疾患（心筋虚血と再灌流障害）、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎（拡張型心筋症や慢性心筋炎等）、肥大心および不全心にみられる心筋障害／細胞死、不整脈源性右室心筋症、アルコール性肝炎やウイルス性肝炎、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患、後天性免疫不全症候群（AIDS）、中毒性表皮壊死融解（TEN）、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応（GVH）、さらには放射線障害や抗癌剤による副作用、敗血症、再生不良性貧血などの骨髓異形成症、インスリン依存性糖尿病、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病の治療薬またはその進行、増悪を停止もしくは抑制する医薬としての用途を有する。

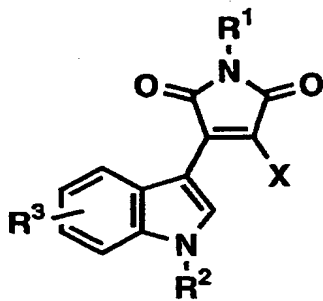
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、アポトーシスによる細胞死がその進行増悪に関っている種々の疾患の症状の進行の予防および治療薬として期待される、アポトーシスを抑制する有用な薬剤を提供することにある。

【解決手段】 下記一般式 [I]

【化 1】



で表される 2-インドリル-3-ハロ-マレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするアポトーシス抑制剤、および医薬。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

< 認定情報・付加情報 >

【特許出願人】 申請人
【識別番号】 000173762
【住所又は居所】 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号
【氏名又は名称】 財団法人相模中央化学研究所
【特許出願人】
【識別番号】 598023997
【住所又は居所】 埼玉県大宮市土手町1丁目279-1 北大宮住宅
1号棟403号
【氏名又は名称】 朝海 怜

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000173762]

1. 変更年月日 1995年 4月14日

[変更理由] 住所変更

住 所 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

氏 名 財団法人相模中央化学研究所

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [598023997]

1. 変更年月日 1998年 2月23日

[変更理由] 新規登録

住 所 埼玉県大宮市土手町1丁目279-1 北大宮住宅1号棟40
3号

氏 名 朝海 怜



4. 2.